



# Kokainle İlişkili Lökositoklastik Vaskülit

## Cocain Related-Leukocytoclastic Vasculitis

İlteriş Oğuz TOPAL<sup>1</sup>, Şule GÜNGÖR<sup>1</sup>, Gülçin HARMAN KAMALI<sup>2</sup>, Emek KOCATÜRK GÖNCÜ<sup>1</sup>, Ralfi SİNGER<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Department of Dermatology, İstanbul Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey
- <sup>2</sup> İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Department of Pathology, İstanbul Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

### ÖZ

Kokain, *Erythroxylum coca* bitkisinin yapraklarından elde edilen bir maddedir. Biyolojik olarak santral sinir sistemini stimüle eder ve serotonin-norepinefrin -dopamin alımını inhibe eder. Retiform purpura, ürtiker ve vaskülit gibi çeşitli dermatolojik hastalıklara yol açabilir. Biz burada kokain kullanımı öyküsü olan, 4 haftadır ekstremitelerinde bulunan purpurik döküntü şikayetiyle başvuran bir olgu tanımladık. Hastaya histopatolojik bulgulara göre lökositoklastik vaskülit tanısı konuldu ve sistemik steroid tedavisi başlandı. İleri araştırmalar sonucunda hastada kokain dışında etiyolojik faktör saptayamadık. Bu nedenle lökositoklastik vaskülitin kokain kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündük. Kokain kullanımının lökositoklastik vaskülitin nadir bir nedeni olarak hatırlanması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Kokain, *Erythroxylum coca*, retiform purpura, lökositoklastik vaskülit

**Geliş Tarihi:** 16/03/2015 • **Kabul Tarihi:** 01/07/2015

### ABSTRACT

Cocaine is a substance derived from the leaves of the *Erythroxylum coca* plant. It stimulates the central nervous system and inhibits serotonin-norepinephrine-dopamine reuptake. It may cause various dermatological disorders such as retiform purpura, urticaria and vasculitis. We describe here a 42-year-old man with a history of cocaine use who presented with a purpuric rash of 4 weeks in duration on his extremities. The patient was diagnosed as having leukocytoclastic vasculitis according to the histopathological findings and systemic steroids were initiated. We could not find another etiological factor except for cocaine despite extended laboratory examinations. We therefore concluded that leukocytoclastic vasculitis in this patient could be related to his cocaine use. Cocaine usage should be remembered as a rare cause of leukocytoclastic

**Key words:** Cocaine, *Erythroxylum coca*, retiform purpura, leukocytoclastic vasculitis

**Received:** 16/03/2015 • **Accepted:** 01/07/2015

### GİRİŞ

Lökositoklastik vaskülit (LV) en sık görülen vaskülit tipidir. Venül, kapillerler ve arterioller etkilemektedir. Etiyolojisinde en sık enfeksiyonlar (%15-20), inflamatuvar hastalıklar (%15-20), ilaçlar ve maligniteler (%5) yer almaktadır. Hastaların %45 ila 55'inde herhangi bir neden ortaya konamamaktadır (1).

Kokain, *Erythroxylum coca* bitkisinin yapraklarından derive edilen bir kristalin alkaloiddir. Vücutta taşikardi, hipertansiyon, durum değişikliği (öfori) ve midriasis gibi semptomimetik etkilere neden olmaktadır. Kokain

kullanımında deride pek çok bulguya rastlanılabilir. Ancak LV gelişimi oldukça nadirdir (2).

Bu makalede, kokain kullanımına bağlı olarak LV gelişen bir hasta sunularak olası immünolojik mekanizmalar ve kokaine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar literatür bilgileri ışığında özetlenmiştir.

### OLGU

Kırk yaşında erkek hasta polikliniğimize bacaklarında gelişen akıntılı yaralar nedeniyle başvurdu. Öyküsünde yaklaşık yirmi beş gün önce bacağına küçük sivilce

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

İlteriş Oğuz TOPAL  
İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye  
e-posta: drilteris@yahoo.com

benzeri bir kızarıklık geliştiği ve günler içinde yayılım gösterdiği öğrenildi. Hasta, lezyonların çok kaşıntılı olduğunu söylemekteydi. Özgeçmişinde yaklaşık on yıldır kokain bağımlılığı olduğu öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde bacaklarında düzensiz sınırlı, çevresi hiperpigmente, ortası nekrotik kurutlu yer yer sarı renkte eksüda ve hemorajik alanların eşlik ettiği büllöz lezyonlar görüldü (Şekil 1). Sistemik muayenede özellik saptanmadı. Lezyonlardan punch biyopsi ve direkt immün floresan inceleme için iki adet örnek alındı. Lökositoklastik vaskülit düşünülen hastanın rutin kan tetkiklerinde WBC:8160/uL, Hb:12.3 g/dL, PLT:263000/uL, AST:19 U/L, ALT:39 U/L, üre:32 mg/dL, kreatinin: 0.3 mg/dL, sedimentasyon: 47 mm/h, CRP:133 mg/dl, ASO:66.6 idi. Tam idrar tetkiki normaldi. Gaytada gizli kan negatifti. VDRL, TPHA, c-ANCA (sitoplazmik- antinötrofil sitoplazmik antikor), p-ANCA (perinükleer- antinötrofil sitoplazmik antikor), ANA (anti-nükleer antikor), antikardiyolipin antikorlar, anti-Hbs, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV negatifti. Hastanın PA akciğer grafisi doğaldı. Her iki baktan yapılan arteriyovenöz doppler USG'sinde patoloji saptanmadı. Ülserasyon gözlenen lezyonlarından yara kültürü alındı. Hastaya tedavi olarak sistemik 75 mg metilprednizolon ve sefazolin sodyum 1 gr 3x1 iv olarak başlandı. Lokal yara bakımı ve topikal antibiyotikli kremler uygulanmaya başlandı. Klinik seyirde iki haftalık takip sonrasında büllöz lezyonlarda siyah renkli nekrotik kurutlanmalar ve ülserasyon alanları görüldü (Şekil 2). Steroid dozu tedricen azaltılarak takipleri yapılan hastanın madde bağımlılığı için psikiyatri konsültasyonu istendi. Hastaya sertralin 1x1 ve trazodon 1x1 tedavisi başlandı. Ülserasyonlarda şiddetli ağrı tarif eden hasta nöroloji ile konsülte edildi. Tedavisine gabapentin 3x1 eklendi.

Hastanın biyopsi raporunda dermiste perikapiller ve interstisyel alanda nötrofil infiltrasyonu, nüve kırıntıları, kapiller damar duvarında fibrinoid nekroz görüldü (Şekil 3). Direkt immün floresan incelemede damar duvarlarında IgG ve C3 birikimi görüldü ve lökositoklastik vaskülit tanısı kesinleşti.

Etiyolojik faktör olarak laboratuvar parametreleri normal olan ve sistemik patoloji saptanmayan hastada kokain kullanımının vaskülit gelişimine yol açtığını düşündük. Hasta tedavisinin tamamlanmasının ardından takip polikliniğimize yönlendirilerek taburcu edildi.

### TARTIŞMA

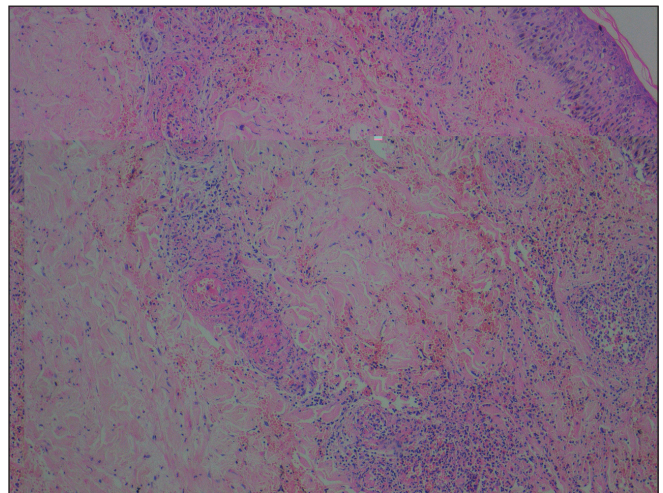
Lökositoklastik vaskülit diğer adı ile hipersensitivite vaskülit Chapel Hill sınıflamasına göre küçük damarları etkileyen vaskülitler grubunda yer almaktadır. Patogeneze



**Şekil 1.** Bacaklarda yaygın düzensiz sınırlı, çevresi hiperpigmente, ortası nekrotik kurutlu yer yer sarı renkte eksüda ve hemorajinin eşlik ettiği büllöz lezyonlar görülmüştür.



**Şekil 2.** Yaygın siyah renkli nekrotik kurutlanmalar ve ülserasyon alanları görülmüştür.



**Şekil 3.** Dermiste kapiller damarların çevresinde ve interstisyel alanda yoğun nötrofil lökositler, mononükleer hücreler, nüve kırıntıları, damar duvarlarında fibrinoid nekroz (HEx100).

göre ise immün-kompleks aracılı vaskülitler arasına girer. Büyük oranda sebep, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklardır (1,3).

Lökositoklastik vaskülit patogenezinde immün-komplekslerin oluşumu sorumlu tutulur. Antijenik uyarı sonucu oluşan immün-kompleksler damar duvarında depolanır. Damar duvarındaki immün-kompleksler komplemanı aktive eder. Kompleman komponentlerinden C5b ve C9 endotel hasarına yol açarak koagülasyon sistemi ve kinin sistemini aktive eder. Endotel hücreleri ve adezyon molekülleri tarafından salınan sitokinler polimorf nüveli lökositler (PNL) özellikle nötrofil ve bazofil kemotaksisini sağlarlar. Bazofillerden salınan histamin vasküler permeabilityyi artırarak immün-kompleksler ve PNL'lerin migrasyonuna sebep olur. Nötrofillerden immün-komplekslerin fagositozu sırasında açığa çıkan lizozomal enzimler (kollagenaz ve elastaz gibi), serbest oksijen radikalleri damar duvarı ve doku zedelenmesine neden olurlar. Bu zedelenme tip III immün kompleks reaksiyonu sonucu oluşur (4,5). Lökositoklastik vaskülitte hastaların %55-92'sinde damar duvarında immün reaktanları göstermek mümkündür. Yapılan çalışmalarda en sık görülen immün birikim sırası ile C3, IgG, IgA ve IgM olarak saptanmıştır (6).

Kokain kullanımında birçok deri bulgusuna rastlanılabilir. Oral mukozada halitosis, dudaklarda istemsiz ağız hareketleri, yanık ve kesikler görülebilir. Kaşlarda madarosis, ellerde ise palmar hiperkeratoz görülebilen diğer bulgulardır (2,7,8).

Literatürde kokain kullanımına bağlı gelişen çeşitli vaskülit olgularına rastlanmaktadır. Arora ve ark. (9) kokain bağımlısı olan bir kadın hastada ekstremitte, yanak, burun ve kulaklarda ağrılı, eritemli purpurik lezyonlar tespit etmişler ve histopatolojik değerlendirmede küçük damarlarda tromboz ve vaskülit bulguları görmüşlerdir. Hastanın lezyonlarında zamanla nekrozla ülserasyon gelişimi olmuş ve septisemi gelişmiştir. Bu olguda kokainle beraber kullanılan levamizolün de kokainin etkilerini potansiyalize ederek tabloyu kötüleştirdiği düşünülmüştür.

Levamizol antihelmintik etkisi olan bir ilaçtır. Kokainle beraber kullanıldığında, kokainin psikotropik etkilerini artırmaktadır. Monoamin oksidaz gibi enzimlerin etkisini bloke ederek nörotransmitterlerin metabolize olmasına da engel olmaktadır. Bu etkilerinden dolayı kokain ve levamizolün sinerjistik etki göstererek nikotinic asit, asetilkolin reseptörlerini aktive ettiği nikotinic ve dopaminerjik etkileri artırdığı düşünülmektedir. Levamizol deride retiform purpura, pyoderma gangrenosum,

ve vaskülit gelişimine neden olabilmektedir. Madde bağımlıları arasında kullanımı yaygınlaşan bu ilacın vaskülit gelişiminde hapten rolü üstlenerek otoantikör gelişimini ve immün cevabı uyardığı ön görülmektedir (9,10). Levamizolle kontamine kokain kullanıcılarında kulak ve yanaklarda purpurik papül veya maküller, gövde ve ekstremitelerde ise retiform purpura veya vaskülit görülebilir. Büllöz lezyonlar, nekroz ve skarlara da daha az sıklıkla rastlanabilir. Olguların büyük bir kısmında histopatolojik değerlendirmede lökositoklastik veya nekrotizan vaskülit özellikleri saptanır. Bununla beraber inflamatuvar infiltrasyonun olmadığı trombotik vaskülopati tanımlanan olgular da vardır (11).

Literatürde levamizol kullanımı olmadan kokain maruziyeti sonucu vaskülit gelişen hastalara da rastlanılmaktadır. Bunlardan biri Salas-Espíndola'nın bildirdiği olgudur (10). Bu olguda kol, bacak ve kalçalarda değişik şekillerde pürülan eksüda ile kaplı yer yer nekrotik kurutlanmaların olduğu ülserasyonlar görülmüştür. p-ANCA pozitifliği tespit edilen hastaya sistemik talidomid ve steroid tedavisi verilmiştir. Otoantikör gelişimine her olguda rastlanılmamaktadır. Metwally ve ark. (12) karın içi apse ile beraber bacak, kulak ve kalçalarda purpurik deri lezyonlarının meydana geldiği bir vaskülitli olgu rapor etmişlerdir. Kokain kullanıcısı olan bu olguda p-ANCA negatif olarak saptanmıştır.

Ching ve Smith (13) intranasal kokain kullanan bir hastada, yaygın deri nekrozunun eşlik ettiği vaskülitli bir hasta bildirmişlerdir. Bu olguda p-ANCA pozitifliği tespit edilmiş ve kanda agranülositoz gelişmiştir.

Kokain inhalasyon yolu ile alındığında apseler, siğiller, nasal septumda granülomlar ve nekroz oluşabilir. Psödovaskülit sonucu gelişen orofarengeal ülserler Wegener granülopatisi ile karıştırılabilir (9). Literatürde bildirilen bir olguda eksüdalı ülserle deri lezyonlarına ilave olarak orofarinksde kalın-gri membran görülmüş ve hastanın wegener granülopatisi olduğu düşünülmüştür. İleri tetkiklerde akciğer tomografisinde özellik görülmeyen hastanın laboratuvar incelemelerinde sedimentasyon artışı ve p-ANCA pozitifliği saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografide nasal septum destruksiyonu, sinüslerde mukozal kalınlaşma görülmüştür. Deri biyopsisinde ise lökositoklastik vaskülit bulguları saptanarak hastaya kokainle ilişkili psödovaskülit tanısı konulmuştur (14).

Literatürde bildirilen retiform purpuralı p-ANCA pozitifliği saptanan bir olguda histopatolojik incelemede vaskülit bulguları görülmemiş ancak tromboz gösterilmiştir (15).



Walsh ve ark.nın (16) bildirdiği intravenöz madde bağımlısı olan retiform purpura gelişen bir hastanın histopatolojik değerlendirmesinde mikrovasküler tromboz ve lökositoklastik vaskülit bulguları görülmüştür. Diğer bildirilen bir olguda ise bacaklarda livedoid purpurik erüpsiyon ve nazal, mukozal ülserler görülmüştür. Bu olguda ön planda Wegener granülomatozu düşünülmüştür. Ancak deri biyopsisinde vaskülit bulguları gösterilememiştir.

Bizim olgumuzda deride klinik takipte, bacaklarda yaygın nekroz ve ülserasyon gelişimi gözlemlendi. Yara örtüleri uygulanarak ülserasyonların genişlemesi önleildi. Hastamızın oral ve nazal mukozada lezyonu yoktu. Öyküsünde levamisol kullanımı olmadığı öğrenildi. Literatürde de bildirildiği gibi bazı hastalar farkında olmadan levamisolle kontamine olmuş kokain kullanabilmektedirler (11). Hastamızın da levamisolle kontamine olmuş kokain kullanmış olma olasılığı vardır. Ancak kullandığı kokain analiz edilemediği için bu konuda ileri yorum yapılamamıştır. Sistemik incelemelerinde patoloji saptanmamış, kan tetkiklerinde p-ANCA ve diğer otoantikörler negatif olarak bulunmuştur.

Anti-nükleer antikor (ANA), p-ANCA, c-ANCA, antikardiyolipin antikor pozitifliği levamisol kullanımı olan kokain kullanıcılarında görülen vaskülopatilerde %15 ila 80 oranında saptanmıştır. Ancak kokain kullananlarda levamisol kullanımı olsun veya olmasın otoantikör gelişimi olabilmektedir (11). Vaskülitlerde ANCA'nın patogenezdaki rolü halen tartışma konusudur. Ancak öne sürülen bir hipoteze göre ANA, ANCA gibi otoantikörlerin nötrofilleri uyardığı ve degranülasyona neden olduğu, toksik oksijen metabolitlerinin salınımıyla beraber endotel hasarına yol açtığı düşünülmektedir (10,11). İn vitro çalışmalarda kokainin tromboksan sentezini ve platelet aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu etkileriyle güçlü bir vazokonstriktif maddedir ve trombotik etkileri de vardır. Trombotik özellikleri nedeniyle subkutan dokuya ekstrasvaze olduğunda doku iskemisine neden olmaktadır. Bu da vaskülit gelişimini kolaylaştırmaktadır (7,8).

Kokainle ilişkili vaskülit tedavisinde sistemik steroidler, immünesupresan ajanlar, antihistaminikler, dapson, pentoksifilin, intravenöz immünglobulin G gibi ajanlar kullanılmaktadır (10). Ancak bacaklarda derin ülserasyonlar geliştiğinde skar oluşması kaçınılmazdır.

Sonuç olarak, kokain immün kompleks veya otoantikör oluşumuna neden olarak, aynı zamanda trombotik etkileri ile vaskülit gelişimine yol açabilmektedir. Kokain bağımlılığı olan kişilerde bu etkilerin bilinmesi erken tanı ve tedaviye yön vermesi açısından önemlidir. Vaskülitte

uyumlu purpurik papül ve ülserlerle tarafımıza başvuran bir hasta olduğunda olası bir madde bağımlılığı açısından ayrıntılı öykü alınmalı ve ileri araştırmalar yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-40.
2. Hennings C, Miller J. Illicit drugs: What dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:135-42.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
4. Ghersetich I, Comacchi C, Katsambas A, Lotti TM. Cellular steps in pathogenesis of cutaneous necrotizing vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:597-601.
5. Sunderkötter C. Vasculitis of small blood vessels some riddles about IgA and about the complexity of transmigration. *Exp Dermatol* 2009;18:91-6.
6. Khetan P, Sethuraman G, Khaitan BK, Sharma VK, Gupta R, Dinda AK, et al. An aetiological and clinicopathological study on cutaneous vasculitis. *Indian J Med Res* 2012;135:107-13.
7. Bergstrom KG. Cutaneous clues to drug addiction. *J Drugs Dermatol* 2008;7:303-5.
8. Topal İO, Kocatürk EK, Duman H, Köklü N. Madde bağımlılığının dermatolojik ipuçları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014;30 (ek sayı 2):124-8.
9. Arora NP, Jain T, Bhanot R, Natesan SK. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: An extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addict Sci Clin Pract* 2012;7:19.
10. Salas-Espindola Y, Peniche-Castellanos A, Lopez-Gehrke I, Mercadillo-Perez P. Leukocytoclastic vasculitis related to cocaine use. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:825-7.
11. Espinoza LR, Perez Alamino R. Cocaine-induced vasculitis: Clinical and immunological spectrum. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:532-8.
12. Metwally O, Hamidi M, Townsend L, Abualula H, Zaitoun A, Lall Ti. The cocaine trail: Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis in a cocaine user. *Subst Abuse* 2013;34:75-7.
13. Ching JA, Smith DJ Jr. Levamisole-induced necrosis of skin, soft tissue, and bone: Case report and review of literature. *J Burn Care Res* 2012;33:1-5.
14. Friedman DR, Wolfsthal SD. Cocaine-induced pseudovasculitis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:671-3.
15. Sarkar D, Kammona HA, Lamsen LN, Mcabee BA, Christopher TC, Solomon SL, et al. Photoletter to the editor: Diffuse cocaine-related purpura. *J Dermatol Case Rep* 2013;7:132-3.
16. Walsh NM, Green PJ, Burlingame RW, Pasternak S, Hanly JG. Cocaine-related retiform purpura: Evidence to incriminate the adulterant, levamisole. *J Cutan Pathol* 2010;37:1212-9.